



Year: 2015

Oligoprogression : Eine innovative Indikation für die Körperstereotaxie bei metastasierten Tumorsituationen

Guckenberger, Matthias

Abstract: Hintergrund: Erlotinib ist beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) in der metastasierten Situation zugelassen nach dem Versagen der Erstlinien-Chemotherapie, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Die vorliegende Phase-II-Studie untersuchte den Stellenwert einer lokalen körperstereotaktischen Bestrahlung simultan zur Erlotinib-Therapie nach Progress in der Erstlinien-Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IV [1]. Methode: In dieser prospektiven Phase-II-Studie wurden 24 Patienten mit NSCLC im Stadium IV nach Progress der Erstlinien- (n = 15), Zweitlinien- (n = 7) und Drittlinien-Chemotherapie (n = 2) (Cisplatin-basiert 21/24) mit Körperstereotaxie (SBRT) behandelt, wenn sie an bis zu 6 Läsionen im FDG-PET progredient waren und nicht bereits mit einem EGFR-Inhibitor behandelt worden waren. Die SBRT konnte in einer Fraktion (Gesamtdosis: 19–24 Gy), 3 (27–33 Gy) oder 5 (35–40 Gy) Fraktionen appliziert werden; mit Erlotinib wurde in einer Dosierung von 150 mg/Tag eine Woche vor der SBRT begonnen und bis zur Progression weitergeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten. Ergebnisse: Die 24 Patienten wurden zwischen 2007 und 2013 rekrutiert, und die Auswertung erfolgte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten. Die bestrahlten Läsionen, insgesamt 52, waren am häufigsten in der Lunge (n = 18), im Mediastinum (n = 13) und den Nebennieren (n = 7) lokalisiert. 48/52 Läsionen konnten ohne relevante Dosisabweichung bestrahlt werden. Erlotinib wurde für eine mediane Dauer von 273 Tagen eingenommen. Ein Patient erlitt eine Grad-IV- und anschließend eine Grad-V-Toxizität (pulmonal), die möglicherweise auf die SBRT zurückzuführen ist. Das mediane Gesamtüberleben betrug 20,4 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 14,7 Monate. Eine Progression wurde nur selten in den bestrahlten Lokalisationen beobachtet (n = 3/21 Patienten), häufiger an neuen Lokalisationen (n = 10/21). Bei 10/21 Patienten kam es während der gesamten Nachbeobachtungszeit aber zu keiner Krankheitsprogression. Schlussfolgerung der Autoren: Mit der Kombination aus systemischer Erlotinib-Therapie und lokaler SBRT kann man eine lange Progressionsfreiheit und ein vielversprechendes Gesamtüberleben erzielen.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0826-2>

Other titles: Oligoprogression : An innovative indication for stereotactic body radiotherapy in the metastatic setting

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-113241>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Guckenberger, Matthias (2015). Oligoprogression : Eine innovative Indikation für die Körperstereotaxie bei metastasierten Tumorsituationen. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(5):453-455.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0826-2>

Oligoprogression

Eine innovative Indikation für die Körperstereotaxie bei metastasierten Tumorsituationen

Matthias Guckenberger

Online publiziert: 5. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Erlotinib ist beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) in der metastasierten Situation zugelassen nach dem Versagen der Erstlinien-Chemotherapie, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Die vorliegende Phase-II-Studie untersuchte den Stellenwert einer lokalen körperstereotaktischen Bestrahlung simultan zur Erlotinib-Therapie nach Progress in der Erstlinien-Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IV [1].

Methode In dieser prospektiven Phase-II-Studie wurden 24 Patienten mit NSCLC im Stadium IV nach Progress der Erstlinien- (n=15), Zweitlinien- (n=7) und Drittlinien-Chemotherapie (n=2) (Cisplatin-basiert 21/24) mit Körperstereotaxie (SBRT) behandelt, wenn sie an bis zu 6 Läsionen im FDG-PET progredient waren und nicht bereits mit einem EGFR-Inhibitor behandelt worden waren. Die SBRT konnte in einer Fraktion (Gesamtdosis: 19–24 Gy), 3 (27–33 Gy) oder 5 (35–40 Gy) Fraktionen appliziert werden; mit Erlotinib wurde in einer Dosierung von 150 mg/Tag eine Woche vor der SBRT begonnen und bis zur Progression weitergeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten.

Ergebnisse Die 24 Patienten wurden zwischen 2007 und 2013 rekrutiert, und die Auswertung erfolgte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten. Die bestrahlten Läsionen, insgesamt 52, waren am häufigsten in der Lunge (n=18), im Mediastinum (n=13) und den Nebennieren (n=7) lokalisiert. 48/52 Läsionen konnten ohne relevante Dosisabweichung bestrahlt werden. Erlotinib wurde für eine mediane Dauer von 273 Tagen eingenommen. Ein Patient erlitt eine Grad-IV- und anschließend eine Grad-V-Toxizität (pulmonal), die möglicherweise auf die SBRT zurückzuführen ist. Das mediane Gesamtüberleben betrug 20,4 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 14,7 Monate. Eine Progression wurde nur selten in den bestrahlten Lokalisationen beobachtet (n=3/21 Patienten), häufiger an neuen Lokalisationen (n=10/21). Bei 10/21 Patienten kam es während der gesamten Nachbeobachtungszeit aber zu keiner Krankheitsprogression.

Schlussfolgerung der Autoren Mit der Kombination aus systemischer Erlotinib-Therapie und lokaler SBRT kann man eine lange Progressionsfreiheit und ein vielversprechendes Gesamtüberleben erzielen.

Kommentar

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist in den letzten Jahren zum Paradebeispiel der molekularen, personalisierten Onkologie geworden. Die aktuelle Arbeit zeigt uns eine weitere, vielversprechende Form der Therapie-Individualisierung: die lokale Körperstereotaxie in der metastasierten Situation. Zunächst sollten wir uns die Ausgangssituation vor Augen führen.

Beim NSCLC im Stadium IIIB und IV erreicht eine Erlotinib-Monotherapie nach Versagen der Erstlinien-Che-

Originalpublikation Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, Smith I, Ahn C, Gerber DE, Dowell J, Hughes R, Abdulrahman R, Camidge DR et al (2014) Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with Erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32:3824–3830

Prof. Dr. med. M. Guckenberger, MD (✉)
Department of Radiation Oncology, Universitätsspital Zürich (USZ),
Rämistrasse 100,
8091 Zurich, Schweiz
E-Mail: Matthias.Guckenberger@usz.ch

motherapie ein medianes Gesamt- und progressionsfreies Überleben von 6,7 Monaten bzw. 2,2 Monaten. Ein geringes Therapieansprechen wird nur bei <10% der Patienten beobachtet [2]. Die Zweitlinientherapie mit Erlotinib mono erreicht folglich im nichtselektionierten Patientengut allenfalls eine sehr kurzfristige Stabilisierung der Erkrankung. Gleichzeitig erfolgt der Progress unter systemischer Therapie bei der Mehrzahl der Patienten an den Lokalisationen mit ursprünglich makroskopischer Tumormasse [3], was auf das Potenzial einer lokalen Zusatztherapie auch im metastasierten Stadium hinweist. Die Ergebnisse der aktuellen Studie sind im historischen Vergleich exzellent und bestätigen diese Hypothese. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie bezüglich deren Übertragbarkeit in die tägliche Praxis kritisch diskutiert werden.

Patientenselektion

Es handelt sich ohne Zweifel um ein hochselektioniertes Patientenkollektiv: Die Rekrutierung der 24 Patienten an zwei großen US-amerikanischen und SBRT-erfahrenen Zentren dauerte 7 Jahre. Es durften zwar bis maximal 6 aktive Läsionen im FDG-PET behandelt werden, 21/24 Patienten hatten aber lediglich ≤ 3 zu bestrahlende Läsionen. Diese Diskrepanz zwischen ursprünglich breiten Einschlusskriterien und dann vorsichtiger Patientenrekrutierung bezüglich der Anzahl der zu bestrahlenden Läsionen ist bei anderen Studien zur Oligometastasierung ebenfalls häufig zu beobachten [4–6]. Leider wurde die Größe der bestrahlten Läsionen nicht beschrieben, ebenso fehlen Informationen zur initialen, potenziell kurativ intendierten Therapie bei Primärdiagnose und zum Intervall zwischen Primärdiagnose und Metastasierung.

Oligometastasierung vs. Oligoprogression

Es handelte sich bei dieser Studie um keine klassischen oligometastasierten Situationen. Diese sind meist definiert als maximal 3–5 Metastasen in 1–2 Organen [7, 8], die alle lokaltherapeutisch angegangen werden. Ziel ist eine *Heilung*, die natürlich nur bei einem Bruchteil der Patienten erreicht wird. In dieser hier kommentierten Studie wurde ein Patientenkollektiv mit vermutlich schlechterer Prognose untersucht: Versager nach Erstlinien-Chemotherapie, definiert durch maximal 6 im FDG-PET aktive Läsionen. Das Studienprotokoll erlaubte den Einschluss von Patienten mit >6 Metastasen, die dann aber metabolisch inaktiv sein mussten. In dieser Situation der Oligoprogression unter Erstlinien-Chemotherapie wurden also nur die (entdifferenzierten?) Chemotherapie-resistenten Läsionen bestrahlt. Dennoch trat im weiteren Verlauf nur bei der Hälfte der Patienten eine Krankheitsprogression ein, meist an neuen

Lokalisationen, was die Selektion der zu bestrahlenden Läsionen mittels FDG-PET unterstützt.

Lokale SBRT

Die aktuelle Studie enthielt einige Sicherheitsmechanismen der Körperstereotaxie, und als Konsequenz wurde nur bei einem Patienten eine möglicherweise durch die SBRT verursachte Grad-IV- und Grad-V-Toxizität beobachtet. Es durften lediglich maximal 3 Läsionen gleichzeitig in Lunge und Leber vorhanden sein. Die Invasion von Ösophagus, Magen, Darm, mesenterialer Lymphknoten und der Haut waren Ausschlusskriterien. Die angestrebte minimale Bestrahlungsdosis war mit 51–82 Gy BED vorsichtig gewählt. Bestrahlungsdosen von >100 Gy BED, wie wir sie beim NSCLC im Stadium I verwenden [9] und wie sie auch bei oligometastasierten Patienten als sicher beschrieben werden [5], wurden als schwere Protokollverletzungen eingestuft. Dennoch wurde bei >90% der Läsionen eine lokale Tumorkontrolle erreicht.

Systemische Erlotinib-Therapie

Die Umstellung auf die Zweitlinien-Therapie mit Erlotinib erfolgte unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Bei lediglich 13 Patienten wurde eine Mutationsanalyse durchgeführt, und bei keinem Patienten war eine Mutation im EGFR-Exon 19/21 vorhanden. Eine weitere systemische Therapie wurde bei lediglich 8/24 Patienten durchgeführt. Das exzellente lokale Therapieansprechen ist sicher gut durch die SBRT erklärt und überrascht uns nicht. Erstaunlich ist aber die Tatsache, dass fast 50% der Patienten während der gesamten Nachbeobachtungszeit keine Krankheitsprogression erlitten. Der Therapieerfolg hinsichtlich Ansprechen der Metastasen, Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben ist somit vermutlich überwiegend auf die lokale SBRT zurückzuführen und nicht auf die systemische Therapiekomponente.

Übertragbarkeit in die klinische Praxis

Wie bereits dargestellt, ist die exakt-identische Studiensituation vermutlich nicht sehr häufig in der täglichen Praxis zu finden. Die Ergebnisse der Studie laden aber dazu ein, angelehnte Konzepte zu überdenken und ähnliche Fragestellungen zu untersuchen: Hätte in der aktuellen Studiensituation die Erlotinib-Therapie nicht auf den Zeitpunkt der Progression nach SBRT verzögert und ein therapiefreies Intervall geschaffen werden können? Wenn unter zielgerichteter Therapie eine solche Oligoprogression bei Patienten mit aktivierender Mutation eintritt, kann dann nach SBRT aller resistenten Metastasen die (verträgliche) zielgerichtete Therapie fortgeführt werden, um eine Chemotherapie für einen späteren Zeitpunkt in Reserve zu haben? Sind die Ergeb-

nisse spezifisch für das NSCLC oder können sie auch auf andere Tumorentitäten übertragen werden?

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der SBRT mit simultanem Erlotinib bezüglich lokaler Effektivität und Verträglichkeit in dieser Studie ist aber weiterhin Vorsicht geboten: Wir benötigen nämlich dringend sicherere Daten zur Dosierung und Fraktionierung der SBRT sowie zur Normalgewebstoleranz, insbesondere bei gleichzeitiger systemischer Therapie. Beispielsweise ist die Normalgewebsbelastung durch Strahlentherapie hinsichtlich Dosisverteilung und relevanter Risikoorgane deutlich verschieden, je nachdem, ob z. B. 3 Lungenmetastasen in einem oder in beiden Lungenflügeln behandelt werden, in einer axialen oder in verschiedenen axialen Ebenen, zentral oder peripher lokalisiert sind.

Fazit

Mehr als die Hälfte unserer Patienten hat ein Metastasierungsmuster, das potenziell mit SBRT – und zwar teilweise mit kurativer Intention – behandelt werden kann [3]. Die Körperstereotaxie bietet sich daher in der metastasierten Situation als neuer, vielversprechender Baustein einer individualisierten und personalisierten Onkologie an, den wir Radioonkologen aktiv in die interdisziplinären Tumorbords einbringen müssen. Allerdings sind noch zahlreiche klinisch relevante Fragen unbeantwortet, so dass sich hier ein hochinteressantes wissenschaftliches Betätigungsfeld auftut.

Matthias Guckenberger, Zürich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, Smith I, Ahn C, Gerber DE, Dowell J, Hughes R, Abdulrahman R, Camidge DR et al (2014) Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32(34):3824–3830
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353(2):123–132
3. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, Birtwhistle MJ, Stares M, Camidge DR (2009) Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol* 48(4):578–583
4. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):878–886
5. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, Pugh TJ, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 27(10):1579–1584
6. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, De Ridder M (2014) Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 25(10):1954–1959
7. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13(1):8–10
8. Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 8(6):378–382
9. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O (2013) Definition of stereotactic body radiotherapy: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 190(1):26–33